



TITLE:

〔第1篇〕ラットにおける吉田肉腫の皮下移植に及ぼす結核感作の影響(発癌と制癌に及ぼす結核の影響に関する実験的研究)

AUTHOR(S):

永野, 琴子

CITATION:

永野, 琴子. 〔第1篇〕ラットにおける吉田肉腫の皮下移植に及ぼす結核感作の影響(発癌と制癌に及ぼす結核の影響に関する実験的研究). 京都大学結核研究所紀要 1964, 13(1): 99-108

ISSUE DATE:

1964-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/51860>

RIGHT:

発癌と制癌に及ぼす結核の影響に関する実験的研究

〔第1篇〕 ラットにおける吉田肉腫の皮下移植に及ぼす

結核感作の影響

京都大学医学部大学院学生（主課目担当教授 西尾 雅七）

京都大学結核研究所研究員（教授 辻 周介）

永 野 琴 子

（昭和39年8月5日受付）

結核療法の進歩に伴い、肺疾患としての結核が減少し、他面肺癌が増加してきている現象が、臨床においてもまた剖検の上からも、近年明らかにされているのである。先に著者(1960)¹⁾は、京大病理学教室における剖検例を集計し、1950年以後における肺癌増加の事実を明らかにした。この肺癌の増加は単に、結核死の減少による比較的増加ではなく、肺癌死例そのものの、腫瘍死例中での比率の増加によるものである。

従来、肺癌発生の一つの機序として、既往の結核病巣の存在が何等かの役割を果すかも知れないという主張が、古くから控え目ながらなされてきた。即ち結核性の空洞や気管支拡張等の瘢痕が、肺癌と共存或いは混在するという剖検例や、またこれに関する統計的観察が、しばしば報告されてきた。瘢痕癌の問題は、それ自体なお疑問を残してはいるが、もし結核性病変がこれになり得るものであるとすれば、結核の化学療法によつて齎らされる瘢痕治癒の増加を背景に、社会的にも重大な問題を提起することとなるであろう。この問題を解明する為には、単に病理学的或いは臨床病理学的検索に止らず、実験的に多少ともこれに接近する必要がある。この意味で著者はまず、ラットにおいて肺癌の発生を企て、methylcholanthrene(MC)を Freund の adjuvant と共に直接気管支を通じて肺に導入し、80%を越える高率に肺癌の発生に成功した。即ちこの場合には、結核菌を添加すること

により、MC による肺癌の発生率を高めることが出来たのである。結核菌添加によってみられる肺癌発生はこの増加は、果して一般の他の組織の発癌にまで及ぼし得る問題であるか否か。著者の第2の実験は、この点を解明する為に行われ、MC が同じくラットの皮下に注射され、同様に発癌に対する結核菌の影響が検査された。案に相違してこの皮下腫瘍発生実験では、結核菌の添加は明らかに癌の発生を抑制するという成績が現れた。即ち結核菌の添加がMC による発癌を、肺では促進し皮下では抑制するという結果である。この矛盾は肺という臓器の特異な構造と反応様式に由来するものかと思われるが、この点を更に明らかにする為には、移植腫瘍の発育に対する結核菌の影響を観察するのが適当と思われる。この第3の問題を解明する手段として、著者は吉田肉腫のラット皮下移植という方法を採用した。以上の三つの実験は、肺癌という各論的な問題から、腫瘍移植にみられる免疫という総論的な問題へと、漸次範囲を拡げながら進んできた。但しここでは便宜上その順序を逆にして、腫瘍移植の問題より始めて、以下実験の詳細を報告する。

元来腫瘍免疫の問題は、古く今世紀の初頭に始まるといってよい。腫瘍発生実験途上においての注意深い観察は、その発生した腫瘍が時に自然に消褪し、あとに免疫を残すという事実を発見した(Cloues 1905²⁾)。その後人工的に腫瘍

免疫を起こすことが試みられ、Andervont (1932)³³⁾, Aptekman (1946)⁴¹⁾, Lewis (1951)^{51), 61)} 等の腫瘍結紮 strangulation という方法、またこれに類する実験が行われた。この実験の成功に刺戟されて、その後各種の試みがなされており、腫瘍免疫もその機構が次第に明らかとなってきた。即ち免疫の一部は histoincompatible な遺伝子の免疫原性に由来するもので、これは臓器移植における同じ因子の働きと、全く同様に考えてよい (Snell 1946,⁷⁾ Kaliss 1951⁸⁾, Mitchison 1955⁹⁾)。以上のような特異的免疫の他に、非特異的な因子の参加も腫瘍免疫には重要で、これは古くは大いに注目されていたのであるが (Eisen & Woglom 1941¹⁰⁾)、近年は組織適合性抗原の問題に眼を奪われ、これは比較的なおざりにされてきた。しかし最近再びこの問題が実験的にとりあげられ、殊に結核との関連が注目を呼んでいるのである。即ち Old et al (1959)¹¹⁾ が、結核菌による前処置の移植腫瘍に対する影響を報告し、その後 Weiss (1961)¹²⁾、又我国では服部 (1962)¹³⁾、猪岡 (1962)¹⁴⁾ 等が同じ趣意の実験成績を発表した。これらはいずれも BCG 或いは人型結核菌の感染が、移植腫瘍の発育を著明に抑制すると述べており、その非特異的な免疫を網内系機能の亢進に帰しているもののようである。1959年に始つた著者の結核菌添加の実験は、Old 等の実験とは独立して、全く別の観点より行われ、その発癌実験の一部が学会 (1960) で報告されたのであるが、この時はまだ結核菌添加の作用が明示出来る程量的に充分な実験が行われていなかった。吉田肉腫によるラット腫瘍移植の実験で、結核死菌による前処置の移植率に及ぼす影響が検討され、その抑制的な効果がみられたのは更に後のことである。その成績は前記諸研究者のそれに通ずるものであるが、著者は腫瘍特異的免疫をこれに重ねることにより、その抑制効果を更に明確なものとして現わすことに成功した。この抑制効果の機構に対するいささかの考案を加えながら、以下実験成績の詳細を報告する。

実験材料並びに方法

(1) 実験動物

生後4週から5週目、体重約80gの雌雄同数の Sprague-Dawley (SD) 系ラットを使用した。

(2) 動物の感作

ソートン培地培養3週の人型結核菌 H37Rv 及び BCG 菌の加熱死菌 1mg を、流パラ・ラノリンを2:1の割に混和した液 0.5ml に懸濁し、これを動物の右臀部皮下に注射する。その後4~7日間隔で3回同じ注射を繰返し、その後更に3週経過した後これを感作動物として使用した。また他に、BCG 生菌の乾燥粉末 1mg を生理的食塩水 0.5ml に浮遊させ、これを尾静脈より注射して、これまた3週間後に実験に使用した。

(3) 移植腫瘍

武田薬品研究所より分譲された吉田肉腫で、呑龍系に継代移植してきた腹水腫瘍を、当教室において SD 系ラットに腹水型として継代したものである。この腫瘍の SD 系腹腔内継代移植の移植率は約85%で、移植後多くは6~9日で、腹水を貯溜して死亡する。腹腔移植後5日目前後の動物より新鮮な腹水を採取し、細胞数を算定し、また腫瘍細胞の状態を形態学的に確かめながら以下の実験に使用した。

(4) 吉田肉腫の耳注射及び同耳切除

3~5×10⁵個の肉腫細胞を 0.05ml の腹水中に浮遊させ、これを結核感作及び対照動物の右耳外側の皮下に注射する。その後日を追って同耳を耳殻根部で切除し、顎下リンパ腺の腫大が認められる時は併せてこれを摘除し、その後に皮膚を縫合し、ペニシリン1万単位、ストレプトマイシン 50mg の局所注射を行った。

(5) 吉田肉腫の皮下 challenge

吉田肉腫の皮下 challenge には2~3×10⁷個の腫瘍細胞を注射する。これは腫瘍腹水 0.5~1.0 ml に相当する。注射部位は右臀部皮下の一定の場所で、もしここにあらかじめ結核菌による感作処置の施されている時は、可及的に同一部位へ challenge 注射を行った。

(6) 結果の判定

challenge 後、日を追って動物を観察し、動物の死亡と共に、或いは長期生存群は屠殺して剖検し、更に局所並びに重要臓器のパラフィン包埋切片標本を作成して顕微鏡的検索を行った。動物の一部は肺炎等の偶発的な疾病で、また耳切除や challenge 等の処置によって、死亡した。これらの死亡動物中、challenge 後4日までに死亡したものはすべて、以下の実験成績より除外した。また切除した耳は、切除後直ちにホルマリン固定を行い、同じくパラフィン包埋による切片標本を作成した。

表 1 吉田肉腫皮下接種実験

前処置	※1 有効数	※2 皮下腫瘍	腫瘍死 ※3					非腫瘍死	※4 100日生存
			腹水型	白血病型	腫瘤型	計	%		
無	71	35	3 (9.5)	21(12.2)	16(18.9)	40(14.7)	56	4 (23.3)	27
BCG 皮下注	59	17	2(12.0)	6(15.6)	10(35.0)	18(26.0)	31	6 (35.5)	35
BCG 静注	16	4	1(14.0)	0	3(3.33)	4(27.7)	25	1 (10)	11
H37Rv 皮下注	60	23	2 (9.0)	9(10.0)	11(19.0)	22(14.4)	37	4 (11.2)	34

() は平均生存日数

※1 吉田肉腫皮下接種後5日以上生存した動物数。

※2 死亡または剖検時、注射皮下局所に肉眼的に腫瘍が認められ、顕微鏡的にこれが発育良好の吉田肉腫と判明したもの。

※3 病型分類については本文参照。

※4 100日以上に亘って生存し、その大部分は屠殺され、また一部は死亡したが、いずれも腫瘍性変化のなかったもの。

実験結果

1. 吉田肉腫皮下接種実験

実験群の設定及び実験成績は第1表の通りである。

無処置動物での腫瘍の発育：

無処置動物の皮下に吉田肉腫を注射した場合には、その約半数が腫瘍死し、その平均生存日数は14.7日であった。注射局所における腫瘍の発育は速かで、注射後3日で局所に腫瘍を触知出来、7日後には小指大にまで発育する。10日目には直径2cm前後の腫瘤となり、2週前後では鳩卵大、更に発育して20日前後で鶏卵大となる。この間に既に多数の動物が腫瘍死し、またあるものでは発育が途中で停止して消褪に傾くものも見受けられる。接種後1週では、殆どの動物で皮下の腫瘍を認めるが、100日又はそれ以上生存した動物では、局所に僅かの癰痕性肥厚を触れるのみで、他に全く腫瘍を認めない。即ち腫瘍移植に抵抗して長期生存する動物では、接種局所での腫瘍の発育は、10日前後を極期としてその後潰瘍を形成して次第に消褪し、40日前後で消失するものの如くである。これらの動物では剖検時肺に僅かのリンパ球増加があり、脾も大となってリンパ芽球の増殖が濾胞周囲に認められ、また肝や腎に僅かの癰痕性変化を認めることもある。腫瘍発育の急速な動物では、20日前後で腫瘍は巨大となり、皮膚に出来

た潰瘍より壊死を起こした腫瘍の一部を流出する。しかし、腫瘍は辺縁部では継続的に発育し、動物は早晚腫瘍死をみる運命にある。担癌腫瘍死した動物の最長生存日数は、この群では36日であった。

腫瘍死をみた動物の内、腹水型は3例で、その平均生存日数はchallenge後9.5日であった。この型で死亡した動物には、15mm前後の皮下腫瘍の他に、剖検時腹水と脾の肥大が認められる。組織学的には腹膜に癌性浸潤がある他に、肝に多少の癌性浸潤が認められる。白血病と記載した21例は、その平均生存日数が12.2日と前者よりやや延長し、これに応じて注射局所の皮下腫瘍も20~30mmとやや大である。腹水はあっても著明でなく、むしろ腹腔リンパ腺や大網、脾頭、腎周囲の腫瘍として癌細胞が増殖し、組織学的にはそれらの他に肝、肺、腎、脾等における癌性浸潤が著明である(写真1, 2, 3)。あたかも白血病にみられる臓器の腫瘍性浸潤と同じ組織像を来している。腫瘍死の残された他の1型は腫瘤型と記載したもので、その平均生存日数は15.5日と更に長い。これらの動物では、皮下の腫瘍が35mm前後に達し、壊死を伴って大きな腫瘤を形成する。しばしば腫瘤は骨盤、足にまで進展し、これらの骨を含んで巨大な塊となることが多い。皮下腫瘍の巨大な発育にもかかわらず、腫瘍の転移は比較的制限さ

れたものであり、時に肺、肝、腎等に孤立病巣をみる程度である(写真4)。しかしこれらの転移巣もその発育が腫瘍型で、肉眼的にも結節として認められ、組織学的にも腫瘍の辺縁は比較的明らかで、浸潤傾向の少ないものである。この群では腫瘍型が16例に出現した。

以上腫瘍の3型は、その担癌動物の平均生存日数にもみられる様に、腹水型が最も急性で白血病型が中間にあり、腫瘍型は比較的慢性の経過をとる。

結核菌感作群での腫瘍の発育：

BCG 或いは H37Rv 死菌による前処置の施された動物でも、その皮下腫瘍の発育は、7日前後までは非感作動物のそれと変わらない。一部の動物では腫瘍は更に増大し、ついには鶏卵大或いはそれ以上のものにまで発育する。しかしその発育は多少とも無処置群に比し緩徐であり、腫瘍組織の壊死を起こして癥痕化の傾向も認められる。感作動物では、巨大な腫瘍が40日を過ぎてなお存在することがしばしばある。BCG感作群の2例では、壊死を含む直径50mmの皮下腫瘍に発育し、各々移植後77日及び78日で死亡した。感作動物では、一旦発育した腫瘍の消褪も対照無処置群より甚しく、30日を越える生存動物の多数例に、腫瘍の萎縮または癥痕形成が認められ、長期生存例では局所の癥痕形成が多かった。BCG皮下感作群の腫瘍死例は17匹で、これは実験動物の30%に相当し、対照群での腫瘍死例の約半分の率である。病型別に腫瘍死例をみれば腫瘍型の増加が窺われ、病型の慢性化を示すこの変化は、また各群における平均生存日数の延長ともなって現れている。即ちこの群での全腫瘍死18例の平均生存日数は26日で、対照群の約2倍である。BCG静脈感作群での成績もほぼ同様で、腫瘍死例の率の低下、その生存日数の延長が明らである。これに対しH37Rv感作群では対照群の成績に比し、腫瘍死例では率の低下がみられており、また病型も慢性型の方に傾くが、その腫瘍死例の平均生存日数は何れも対照群と同様で、この面からは感作効果が認められなかった。

組織学的な検索では感作群に特異の変化が多

少認められる。その第1は肺の変化で、非腫瘍死例の多数に気管支を中心とする小壊死巣が出現し、或いはこれが拡張した気管支内に乾酪壊死物質として認められる。周囲の組織は肉芽となってこの壊死物質を取り囲む。100日を越えてもしばしばこの病変が出現し、肺炎を伴って動物の死を招く場合も多い。表中には100日生存例として掲げられたもののうち、殊にH37Rv感作群での多数例がこの病変の故に死亡した。これは結核菌による感作操作に由来する病変であるが、H37Rv死菌感作の数例では、肺に典型的な結核結節が多数に現れた。またこの群の或るものでは、腸間膜根部のリンパ腺に腫瘍に由来すると思われる小指頭大の腫瘍を生じ、これまた組織学的には結核性変化の癥痕化病巣と思われる変化を有するものを認めることが出来た。

2. 吉田肉腫接種局所切除動物における結核感作の吉田肉腫再接種に対する影響

表2 吉田肉腫接種側耳切除実験

前処置	接種後 切除日	有効数	耳病変	腫瘍死		非腫瘍死	100日 生存
				白血 病型	腫瘍 型		
無	1	4	+	1		1	2
	3	3	++			2	1
	5	3	++		2		1
	7	4	+++	3	1		
	11	6	+++	4	1		1
	14	3	+++	2			1
	計	23		10	4	3	6
BCG 皮下注	1	4	±				4
	3	4	±	1			3
	5	3	+				3
	7	4	++				4
	11	4	++		1		3
	計	19		1	1		17
H37Rv 皮下注	1	3	+	1			2
	3	3	+				3
	5	3	+				3
	7	3	++				3
	11	3	±				3
	14	4	±				4
	計	19		1			18

① 予備実験（吉田肉腫接種耳切除実験）

実験計画の設定は第2表の通りである。正常及び結核感作動物の右耳に、吉田肉腫を一定量接種した後、日を追って、その耳を切除した。肉腫接種後の耳局所における腫瘍の増殖は、正常動物では日を追って顕著となり、14日目にはほぼ拇指頭大となる。この腫瘍の増殖は、近接した顎下リンパ腺を侵してその腫脹を来し、更に皮膚と癒着して剥離困難となるものもある。BCG及びH37Rv死菌感作動物では、接種局所の腫瘍の発育が抑えられ、正常動物との著しい差が接種5日以後に現れる。即ち、無処置動物において次第に膨大する腫瘍の発育に対比して、感作動物のあるものでは全く腫瘍は現れない。しかし動物によっては、無処置群の発育とほぼ同様に腫大する。即ち感作群では個体による腫瘍発育の偏差が甚しい。BCG感作群及びH37Rv感作群の両群間での成績を比べれば、後者において僅かながら腫瘍の発育抑制が著明である。組織学的にも感作群と対照群との間に比較的明らかな質的の差が現れる。即ち、感作群の動物では、3日目には腫瘍塊の一部に既に壊死を生じ、腫瘍は且つ増殖し、且つ壊死し、これを取巻いて、いち早く肉芽性の被膜様組織が出現する。7日を越えると壊死傾向の方が勝をおさめ、発育する腫瘍塊は病巣の極く一部に限局され、10日目には腫瘍細胞は殆ど消失して大きい壊死巣とこれを取巻く瘢痕性の肉芽組織よりなる病変にと変化する。かくして病巣は次第に吸収され、瘢痕組織としてのみ認められる。極く一部の感作動物では、この様な腫瘍組織の壊死が微弱であり、対照群と殆ど同様の腫瘍発育をみるものがある(写真5-8)。対照動物でも時に肉芽組織性の変化が現れるが、その程度は軽く、また発育の旺盛な肉腫の完全な閉じ込めを行うまでには至らない。

耳を切除した動物で、爾後の変化を観察すると、表にみる様に対照では多数の動物が腫瘍死し、感作群では殆どの動物が生存する。接種後1～3日に耳の除去を行った対照群の動物では、7例中僅かに1例の腫瘍死例が現れた。これに対し、5日目切除後の動物では、多数の白

血病型腫瘍死と、少数の腫瘍型腫瘍死を招来した。この腫瘍切除実験の結果よりすれば、肉腫接種第1日での耳切除さえ、腫瘍の全身播種を妨げることの出来ない場合もある。この場合その播種源は接種した耳腫瘍にあると考えてよい。この腫瘍の除去が遅れると、ここより播種して白血病型の死亡を来すものである。腫瘍型の死亡は少いが、これは耳腫瘍の切除の結果である。結核感作の動物では、耳接種早期の全身播種による腫瘍死例が2例あり、他に後期耳切除群での腫瘍型が1例認められたのみである。これら感作群での腫瘍死の著しい減少は、上に記載した耳腫瘍の発育の抑制によるのみでなく、その播種の抑制、播種された腫瘍細胞の発育抑制等が与って力あるということも顧慮せねばならぬであろう。

② 本実験

予備実験と同様に、吉田肉腫を接種された耳を日を追って切除し、その後直ちに吉田肉腫の皮下再接種を行つた。その結果は第3表に一括して示された通りである。耳接種後1週までに局所を切除した対照群の動物では、吉田肉腫の皮下接種により50%を越える腫瘍死例が現れた。1週以後に耳を切除した動物では、皮下のchallengeに多数の動物が抵抗を示しており、その腫瘍死例は10～20%の間に現れた。これらの腫瘍死例の出現度は再接種部位での皮下腫瘍の発育と或る程度の相関を示し、7日以後の耳切除動物では、皮下の再接種による皮下腫瘍の出現が強く抑制されている。BCGまたはH37Rv死菌による皮下感作の動物では、いずれの実験群でも対照と比べて腫瘍死の率ははるかに低く、1週までの切除例でもその腫瘍死は30%以下であり、1週を越えると10%前後に低下した。皮下腫瘍の発育抑制も、またこれらの腫瘍死例減少とほぼ軌を一にして現れた。BCG静注感作群でも、成績はほぼ同様の様である。腫瘍死する動物の病型は、正常及び感作群間で大差はない。ただ感作群では腹水型がみられなかったが、果して有意の差が対照群との間に存在するか否か明らかでない。

表 3 吉田肉腫接種側耳切除後皮下再移植

前 処 置	耳切除日	有 効 数	皮下腫瘍	腫 瘍 死					非腫瘍死	生 存
				腹水型	白血病型	腫瘤型	計	%		
無	1—2	18	9	1	3	5	9	50	1	8
	3—4	17	9	2	3	6	11	65	1	5
	5—6	23	13		6	9	15	65	1	7
	7—9	21	3		1	2	3	14	5	13
	10—12	15	0		3		3	19	1	11
	13—15	19	0			2	2	11		17
	計	113	34	3	16	24	43	38	9	71
BCG 皮下注	1—2	11	3			2	2	18	1	8
	3—4	6	1		1		1	17		5
	5—6	16					0	0		16
	7—9	13	3			2	2	15		11
	10—12	19			1		1	5	1	17
	13—15	12	1			1	1	8	2	9
	計	77	8		2	5	7	9	4	66
BCG 静 注	5—6	21	1		1	1	2	9.5		19
H37 Rv 皮下注	1—2	14	5		3	1	4	29		10
	3—4	13	3		2	2	4	31	1	8
	5—6	16	1		1	1	2	13	1	13
	7—9	21	1				0	0	3	18
	10—12	15	2		1	1	2	13	1	12
	13—15	17			1		1	6	1	15
	計	96	12		8	5	13	11	7	76

総括並びに考按

吉田肉腫のラットにおける移植実験で、BCG 及び H37Rv 死菌の前処置による腫瘍の発育に及ぼす影響を検索し、その明らかな発育抑制効果を認めることが出来た。即ち腹水型の吉田肉腫は、皮下移植することによって動物に対する毒性を低下するが、しかもなお50%の程度において SD 系ラットに腫瘍死を起こさせる。著者の実験では、動物の感作は結核菌死菌にて行い、皮下感作の場合には菌を流パラ・ラノリンに包埋し、静脈注射では生理食塩水に懸濁して使用した。吉田肉腫による challenge を、これらの動物の皮下に行う場合には、対照動物と比べて皮下腫瘍の発育の遅延、腫瘍死する動物の減少が認められ、またこれに伴ってこれらの動物の生存日数の延長が認められる。しかし、この際

現れる移植腫瘍の発育抑制は、予期した程顕著なものとは云い得なかった。先に述べた Old et al (1959)¹¹⁾の実験では、マウスにおける sarcoma 180 或いは Ehrlich 腹水腫瘍の発育を指標とし、BCG生菌による顕著なその抑制を認めている。また Weiss et al (1961)¹²⁾の報告では、マウスの各種自然発生腫瘍の移植を指標として、BCG菌或いはそのメタノール抽出残渣等による発育阻止を記載した。いづれも、これらの成績はその抑制効果の点で著者の行った今回の実験成績に優っており、彼等が実験に生菌を使用した点にその原因があるものと思われる。同じく結核生菌を使用した服部(1962)¹³⁾等の実験では、Ehrlich 皮下腫瘍の発育阻止或いはこれによる延命効果は、それ程顕著なものとは云い得なかった。

以上の実験に加えて著者は、結核菌による腫瘍免疫を腫瘍特異の免疫との組合わせによって、その効果を顕著にする第2の実験を行った。即ち腫瘍を接種した局所を含めて耳を切除した動物で、第1実験と同様に吉田肉腫の皮下challengeによる結核菌前処置の影響を検査したが、この実験では、第1実験に比して更に明らかな感作効果が認められた。元来strangulationによって齎される腫瘍特異の免疫は、AptekmanやLewis等によって明らかにせられたものである。その後Fardon & Prince (1953)¹⁶⁾, Foley (1953)¹⁷⁾等は、自然発生の可移植性腫瘍を使用して同様の実験を行ったが、strangulationによる免疫効果を認めることが出来なかった。これは自然発生の腫瘍を実験に用いたことに原因するもので、MCその他によって誘発された腫瘍では、先人が報告した様にstrangulationの効果が現れる(Foley 1953¹⁸⁾, Baldwin 1955¹⁹⁾)。これは自然発生の腫瘍にある極めてかすかな腫瘍特異の抗原性が、誘発腫瘍のそれよりも、更に微弱である為と解される。従って更に方法を案じて免疫操作を強めれば、自然発生腫瘍に対する免疫効果も招来し得るのであって(Martinez et al 1957²⁰⁾, Prince et al 1958^{21), 22)})、現在ではこの方法による腫瘍免疫の獲得は、まず疑いのない所とされている。元来腫瘍移植にみられる免疫は、異種または同種移植に関係する腫瘍抗原に起因するものと考えられてきた。この抗原はマウスでは、H₂-locusに関係して発生するものとされており、またラットではBodgenのR₁、或いは武田のR-xとして知られている(武田 1959²³⁾)。しかし同系動物間での免疫は、まだ充分原因が明らかだとは云い得ない。同系動物内での移植免疫がマウスよりもラットにおいて招来され易いのも、一つにはラットの系がまだ充分純化されていないという所にその原因がある様にも思われる。同系免疫の一部はこの様に、同種免疫原に由来する場合もあるから注意を払う必要がある。

腫瘍の持つ抗原性の強さは様々で、それが強ければ継代移植は不成功、弱い時には成功する。勿論腫瘍細胞の増殖が早ければ、その免疫原性

も有効に現れる暇がない。establishされた腫瘍は総て、この様な背景のもとにそのStrainが確立されたものである。従ってその免疫原性の顕現には、何らかの技術を弄する要がある。strangulationという方法は、自己免疫の手段である。これは腫瘍の発育を遅延させ、或いは一部腫瘍の除去ともなるもので、これらが合してその動物に免疫状態を齎らせる。吉田肉腫の少量を、発育に不適当な皮下組織に移植することは、それだけでもラットに時間を与えて免疫力を発揮させる因となる。発育した腫瘍の外科的除去もまた同じ効果を倍加させる。しかしこれも、唯1度の操作では、充分な免疫効果が期待出来なかった。著者の実験では、結核免疫と組合せて、始めて腫瘍切除という手段が、免疫増強に与って力のあることが判明した。

非特異的免疫と呼ばれるものの本態は、現在なお全く明らかにされたとは云い得ない。従来種々の仮説が提起され、またそれを支える実験的事実も多数にある。中でも網内系機能の亢進は、非特異免疫の主な座を占めるものとされてきたが、果してこれが腫瘍免疫にまで演繹出来るかどうか明らかでない。OldやWeiss等も、彼等の実験でみられた非特異的効果の原因を、網内系機能の亢進に求めており、また海老名等(1964)²⁴⁾の報告や、猪岡(1964)²⁵⁾の個人的な手紙でも、彼等がここに着目していることがうかがわれる。しかし、教室においてなされて来た一連の研究では(辻 1958²⁶⁾)、結核における非特異的免疫が体液成分の不均衡や特殊な抗菌物質の増加によって齎される事実も明らかにされている。これは非特異免疫の成立を、ひとり網内系のみならず帰することが出来ないという一つの有力な根拠ともなっている。最近同種移植にかかわる免疫は、結核免疫と同様に、組織抗体によるdelayed typeのアレルギーによるものと考えられ、リンパ球がその抗体産生に重要な役割を果たす事実が知られて来た(Billingham 1954²⁷⁾)。結核感作によってリンパ球が強く増殖し、移植免疫を惹起させるに好都合な背景を提供する。このことが、結核感作による腫瘍の非特異的免疫効果に係る一つの重要な原因とな

るのではないだろうか。また腫瘍免疫は、生きた腫瘍細胞の存在によってのみ招来され、腫瘍細胞の破壊物またその抽出物によっては惹起し難いという事実がある (Kaliss 1951⁸⁾)。しかし Fink et al (1955)¹⁵⁾ の実験では、これに Freund の adjuvant を併用すれば、生細胞を用いずとも腫瘍免疫を招来することが出来るのであって、その効果もまたリンパ球を中心とする抗体産生組織の賦活が、添加した結核菌によって齎されることにその原因を求めることが出来るであろう。結核免疫と腫瘍免疫との関連を、将来リンパ球の機能を通して明らかにすることが出来るという望みがある。

結 論

結核菌で感作した SD 系ラットを使用して、吉田肉腫に対する抗腫瘍性を明らかにしようとした本実験で、次の結論を得ることが出来た。

1. 吉田肉腫の皮下接種で、約50%の動物に腫瘍死を惹起させ、その病型を腹水型、白血病型、腫瘍型に分けることが出来る。
2. BCG や H37Rv 死菌を流パラ・ラノリンに包埋し、これで動物を感作すれば、動物の腫瘍抵抗性を増加させることが出来、腫瘍の発育の遅延が齎され、腫瘍死する動物が減少する。
3. 腫瘍の少量を接種した耳を一定時日後切除し、この動物で吉田肉腫の発育を検すると、更に明らかな抗腫瘍性を結核感作動物に認めることが出来る。

文 献

- 1) Nagano, K. : Acta Tuberc. Jap., 10:39, 1960
- 2) Cloues, G. H. & Baeslack, F. W. : Med. News, 87:968, 1905
- 3) Andervont, H. B. : Pub. Health Rep., 47:859, 1932
- 4) Aptekman, P. M., Lewis, M. R. & King, H.D. : J. Immunol., 52:77, 1946
- 5) Lewis, M. R., Maxwell, D. B. & Aptekman, P. M. : Surgery, 30:689, 1951
- 6) Lewis, M. R. & Aptekman, P. M. : Cancer, 5:411, 1952
- 7) Snell, G. D., Cloudma, A. M., Failor, E. & Douglass, P. : J. Nat. Cancer Inst., 6:303, 1946

- 8) Kaliss, N. & Snell, G. D. : Cancer Res., 11:122, 1951
- 9) Mitchison, N.A. : Nature, 171:267, 1953
- 10) Eisen, M. J. & Woglom, W.H. : Cancer Res., 1:629, 1941
- 11) Old, L. J. & Clarke, D. A. : Nature, 184:291, 1959
- 12) Weiss, D. W., Bonbag, R. S. & De Ome, K.B. : Nature, 190:889, 1961
- 13) 服部正次, 松田実 : 結核, 37:41, 1962
- 4) 猪岡伸一, 海老名敏明, 高世幸弘, 渡辺民朗 : 結核, 37:104, 1962 (会)
- 15) Fink, M. A., Smith, P. & Rothlauf, M. V. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 90:590, 1955
- 16) Fardon, J. C. & Prine, J. E. : Cancer Res., 13:9, 1953
- 17) Foley, E. J. : Cancer Res., 13:578, 1953
- 18) Foley, E. J. : Cancer Res. 13:835, 1953
- 19) Baldwin, R.W. : Brit. J. Cancer, 9:652, 1955
- 20) Martinez, C., Aust, J. B., Bittner, J. J. & Good, R. A. : Cancer Res., 17:205, 1957
- 21) Prince, J. E., Fardon, J. C., Natini, L. G. & Sperti, G. S. : Cancer Res., 17:312, 1957
- 22) Prince, J. E., Morgan, C.M., Fardon, J. C., Natini, L. G. & Duarte, A. G. : Cancer Res., 18:760, 1958
- 23) 武田勝男, 相沢幹 : 癌と免疫, 癌研究の進歩, 第2版:563, 1957,
- 24) 海老名敏明他 : 抗酸菌感染動物の抗腫瘍性と網内系機能, 第4回日本網内系学会総会, 京都, 1964
- 25) 猪岡伸一 : personal communication, 1964
- 26) 辻周介 : 結核, 33 (増): 1, 1958
- 27) Billingham, R.E. L., Brent, P.B. & Medawar, F. R. S. : Proc. Roy. Soc., 143:43, 1954

写 真 説 明

写真 1, 2, 3 白血病型腫瘍死例の肺(1), 肝(2), 腎(3)における吉田肉腫の瀰慢性浸潤。 ×200
写真1は正常皮下処置, No.2326 の肺転移で130日目死亡。

写真2は BCG 感作皮下処置, No.920 の肝転移で40日目死亡。

写真3は H37Rv 感作皮下処置, No.1089 の腎転移で11日目死亡。

写真4 腫瘍型肺癌死例の肺病変。無処置吉田肉腫耳皮下注射後4日目切除, 臀部皮下 challenge No.1936 で19日目死亡。 ×200

写真5, 6, 7 SD系ラット吉田肉腫接種耳局所所見。各々3, 7, 12日目における腫瘍の増殖。いずれも良好な腫瘍性発育をみる。 ×160

写真8, 9, 10 BCG 皮下感作 SD 系ラット吉田肉腫接種耳局所所見, 各々3, 7, 12日目にみられる壊死性並びに癰瘍性病変。 ×160



